

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-105921

(43) 公開日 平成6年(1994)4月19日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 N 5/06	E	8718-4C		
	Z	8718-4C		
A 6 1 K 31/40	A D U	9360-4C		
	A F L	9360-4C		
49/00	A	7252-4C		

審査請求 有 発明の数 1 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-323262
(62) 分割の表示	特願昭60-102517の分割
(22) 出願日	昭和60年(1985)5月14日
(31) 優先権主張番号	6 0 9 9 9 1
(32) 優先日	1984年5月14日
(33) 優先権主張国	米国 (U S)

(71) 出願人	592248949 ヘルス・リサーチ・インコーポレーテッド Health Research Inc アメリカ合衆国ニューヨーク州14263, バ ッファロー, エルム・ストリート 666
(72) 発明者	ケネス・アール・ウェーショープト アメリカ合衆国ニューヨーク州14075, ハ ンバーグ, フェアグラウンド・ロード 5361 サウス
(74) 代理人	弁理士 湯浅 恭三 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腫瘍治療用装置

(57) 【要約】

【目的】 腫瘍治療に使用することのできる、光源からの光を光感受性物質を含有する組織に伝達するための装置を提供する。

【構成】 光源からの光を、光感受性物質を含有する組織に伝達するための装置であって、伝達光導波管及び上記光源からの輻射線を伝達ヘッドに導入するための光イ
ンターフェース部を有する、上記装置。

輻射線を制御するための制御部を有する、上記装置。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 光源（10、図12；10A、図13）からの光を、光感受性物質を含有する組織に伝達するための装置であって、

伝達光導波管（40、図13）及び上記光源からの輻射線を伝達ヘッド（42、図12-15；82、図17-18；92、図19-21）に導入するための光インターフェース装置（20A、図13）からなり、ここで該伝達ヘッドは流体に対して気密構造になっており、また組織に進入する輻射線を制御するための制御部（56、図14；81、図18；99、図21）を有する、上記装置。

【請求項2】 組織からの光を受け取る手段（72、74、図15）を更に含み、ここで該受け取り手段は受け取った光をフィードバック信号として伝達することができる、請求項1に記載の装置。

【請求項3】 伝達光導波管の一方の端部が伝達ヘッド中に位置しており、ここで該伝達ヘッドはおおむね円筒形状であって、1インチ未満の直径と、伝達ヘッドの直径の1/4未満の壁の厚さを有する、請求項1に記載の装置。

【請求項4】 伝達ヘッドがカップ状であり、そして制御部が該カップを封入する拡散面であり、そして該カップの内部は反射性であって、その直径は1/2インチ未満であり；更に、伝達光導波管が筒状ステムによって少なくともその一部を包囲されており、かつ伝達光導波管が眼の近くに挿入しやすくするように該カップに接続されている、請求項1に記載の装置。

【請求項5】 受光路が、輻射線を電気信号に変えるための光センサー（28A、図13；112、図23）をさらに含む、請求項2に記載の装置。

【請求項6】 該電気信号に応じて組織に進入する輻射線を制御するための手段をさらに含む、請求項5に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は悪性腫瘍のような望ましくない組織の診断および治療に使用される感光性物質

を含有する組織に光を照射するのに用いられる装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 ヘモグロビンの誘導体である感光性物質およびその用途は次の文献に開示されており公知である。(1) Lipsonら、“腫瘍検出におけるヘマトポルフィリンの誘導体の使用”、J. Natl. Cancer Inst., 26, 1-8, 1961; (2) “悪性腫瘍の治療における光照射療法”、Cancer Res., 38: 2628-2635, 1978; および (3) Doughertyら、“再発性乳ガンの治療における光照射”、J. Natl. Cancer Inst., 62: 231-237, 1979。

【0003】 同様に、薬物含有組織に光を照射するのに有用な装置も前記の論文“悪性腫瘍の治療における光照射療法”の中に開示されている。この論文は感光性物質含有組織を照射するための光源（レーザーの使用を含めて）を数種類開示している。

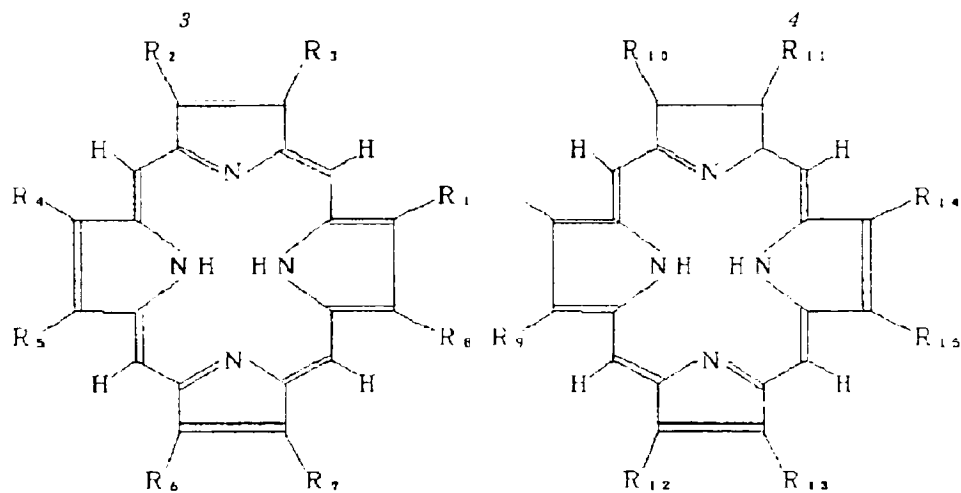
【0004】

【発明が解決しようとする課題】 前記の論文中に開示された方法によれば、有用な物質が生成されるが、この物質は思ったほど純粋ではなかった。そのため、この物質を使用すると長期間にわたって正常組織も光に対する感受性が発生した。従って、本発明の目的は新規な感光性物質を含有する組織に光を照射する装置を提供することである。

【0005】

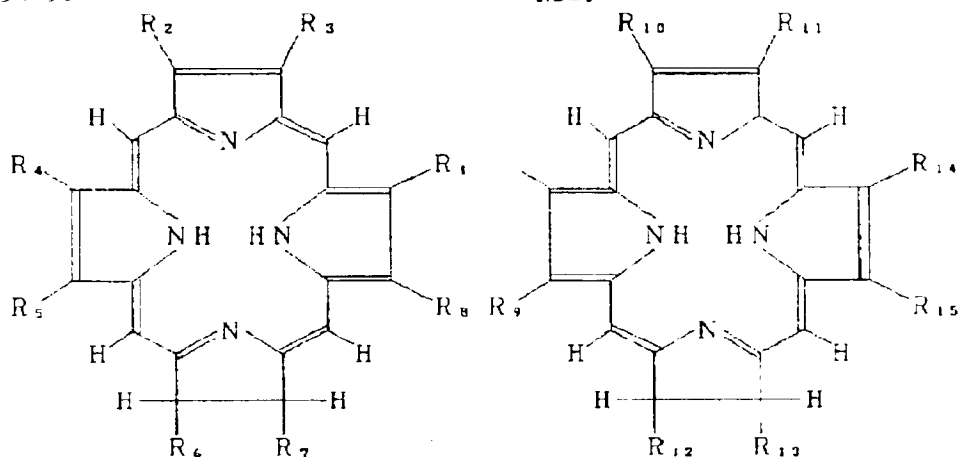
【課題を解決するための手段】 本発明による装置に使用する感光性物質は、(1) ビロールまたはビロール様部分を有する分子を有する少なくとも1種類の化合物と混合物を生成し；そして、(2) 該混合物の残りの化合物類から該分子を有する化合物を少なくとも一部分分離することを特徴とする。好ましくは、前記化合物類はヘマトポルフィリンから生成され、そして、これらの化合物類のうちの少なくとも1つは次の構造式を有するものである。

【0006】 (a) DHE
[ル1]



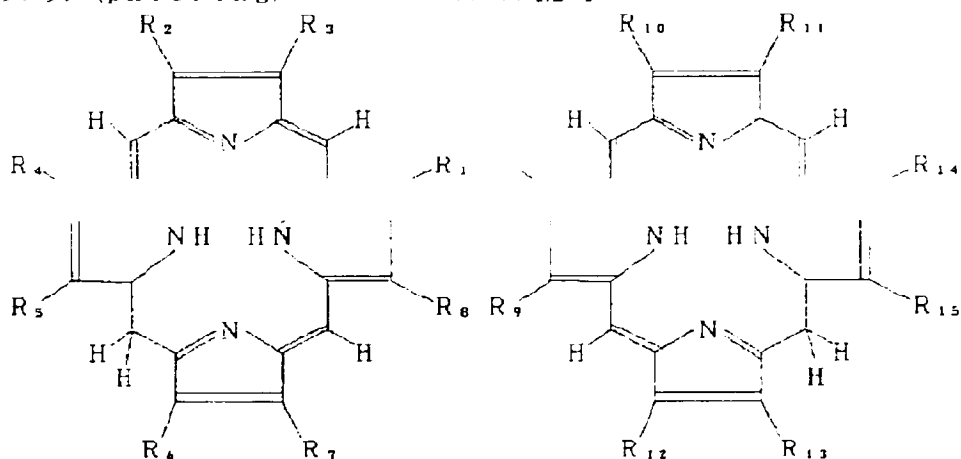
(b) クロリン

* * 【化2】



(c) フロリン (phlorin)

* * 【化3】



本発明の装置を用いる方法における一実施態様では、分離化合物のR 1は1価よりも大きな原子価を有する原子を少なくとも1個含有する。R 1はエーテル結合または

置換エチルエーテル官能基、若しくは炭素-炭素結合あるいは置換アルキル官能基などである。化合物類はヘマトポルフィリンを脱水しエーテルを形成することによ

て生成できる。

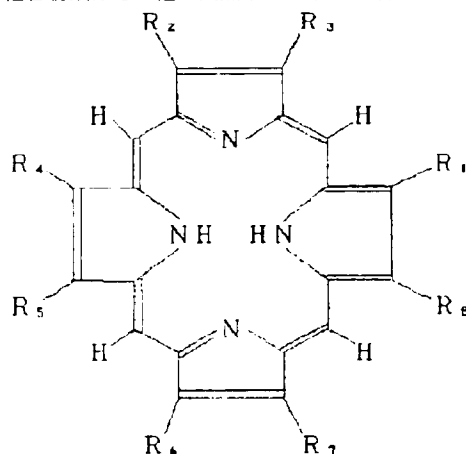
【0007】本発明の置換に使用する化合物または化合物類を分離する工程は化合物凝集体の分子量に従って該化合物類を分離する工程からなる。この工程は分子量が10,000以上の凝集体を選択し、そして、この分子量範囲に従って分離することによって行なわれる。更に詳細には、少なくとも1種類の化合物は反応溶液のpH値を9.5にあわせることによって分離し；そして、得られた不純溶液を多孔性メンブラン系に通して低分子量副生物を除去し、精製する。

【0008】本発明の一実施態様では、ヘマトポルフィリンと酢酸／硫酸との反応混合物を加水分解することによって公知の試薬を生成する。好適な薬物はこの試薬を微孔性メンブランで濾過し低分子量化合物を除去することにより精製される。この薬物は少なくとも50%のポルフィリンを含有しており、また、好ましくは90%を越えるポルフィリンが大体次のような実験式を有する。

【0009】

$C_{58}H_{70}N_8O_{11}$ または $C_{58}H_{66}O_{11}Na_4$

その他の誘導体類はこの化合物から生成できる。また、
その他の化合物類はその他の天然ポルフィリン類から生*



また、フロリンはリポソーム中に被包することもできる。

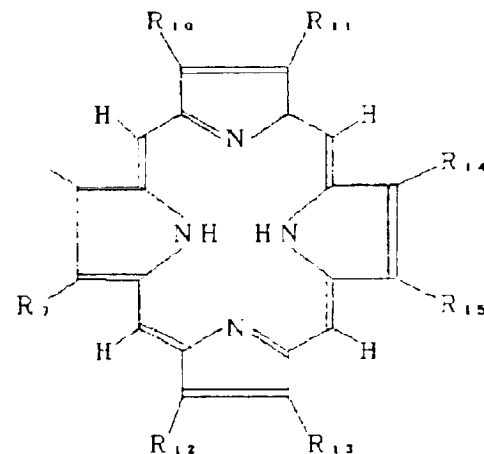
新生組織に侵入できる物質と化合させることもできる。 40

*成できるか、あるいは、(イ)ジピロール中間体によるピロール単量体の重合によるようなその他の物質から、(ロ)ピロメテン類から、(ハ)ピロメタン類から、(ニ)ピロケトン類から、(ホ)開鎖テトラピロール中間体類から、(ヘ)ピラン類から、(ト)オキソピラン類からおよび(チ)ピリン類から合成することによって生成できるものと思われる。その他の化合物類はクロロフィルおよびヘモグロビンのような天然色素からも誘導できる。このような好適な化合物類はJ. E. Falk およびKevin M. Smithの“Porphyrins and Metalloporphyrins” (1975年, Elsevier Scientific Publishing Company出版)に詳記されている。

【0010】フロリンは(1)生成し；(2)必要に応じてその他の化合物から分離し；そして、(3)新生組織に侵入できる、次式で示される化合物のような物質と化合させる。

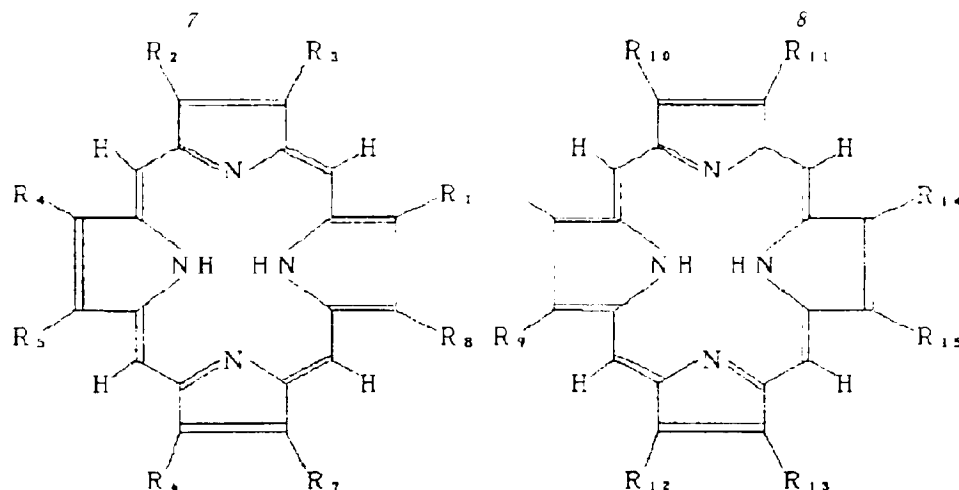
【0011】

【化4】



クロリンは次式の化合物と化合させることができる。

【0012】



あるいは、クロリンはリボソームまたはDHE中に被包することもできる。

【0014】感光性物質を含有する組織に照射するために光源から発せられた光を伝達する装置は伝達光導波管 (transmitting light conductor) ; およびレーザーからの輻射線が前記伝達光導波管へ進入できるようにする光インターフェース装置 (light interface system) を有する。この装置の特徴は伝達ヘッド (transmitting head) であり、この伝達ヘッドは (1) 流体に対して気密構造になっている ; (2) 伝達光導波管に結合されている ; (3) 輻射線をコントロールし、また、輻射線を伝達させるための制御部を有している ; (4) 受光部を特徴とする受光路を含む ; (5) 反射光を受け、そして、該反射光を受光路からフィードバック信号として送信するのに適している。

【0015】ある実施態様では、この伝達ヘッドは輻射線を外方へ通過させ、また後方散乱させることのできる物質から作成されており、そして、伝達光導波管の端部は前記伝達ヘッド中に位置される。伝達ヘッドはおおむね円筒形状であり、1インチ未満の直径を有する。また、前記伝達ヘッドの端面の厚さは前記伝達ヘッドの直径の

一、前記レーザーからの輻射線を検知するためのセンサーおよび前記センサー手段と輻射線量に応じた信号を発生させるための前記電気信号にตอบสนองする手段を有する。

【0018】本発明の前記の特徴およびその他の特徴は下記の詳細な説明と共に添付図面を参照することによって一層明確になる。

【0019】薬物の概説

各薬物は次の二種類のうちのいずれか一方に分類される。即ち、(1) 薬物の各分子は水中で凝集し、化合物分子量が10,000以上の凝集体になる ; または(2) 薬物のユニットはリボソーム中に被包され、そして、分子はこのような感光性化学基を少なくとも1個含む。

【0020】前記の(1)のグループに入る凝集体は、十分に大きく、また、ほとんどの正常な組織から排除されるが、腫瘍のような望ましくない組織内に侵入し、そして該組織により保持されるためにリンパ系により除去される特性を有する。リンパ系の不存在的ために、薬物は実際上、腫瘍から除去されない。本発明の薬物は細胞内で原形質膜、核膜、ミトコンドリアおよびリボソームと結合する。この薬物は若干の正常組織内に侵入するが、一般的には、正常組織と望ましくない組織との間の差によって除去速度に十分な差があり、正常細胞は速

の凝固をおこす温度にまで加熱されることはない。

【0016】伝達ヘッドの別の実施態様はカップ状である。これはカップを閉鎖する拡散面を有しており、その内部は光を反射するようになっている。カップの直径は1/2インチ未満であり、伝達光導波管はカップ内に入る。筒状ステム (tubular stem) が伝達光導波管の少なくとも一部分を包囲し、そして、伝達ヘッドに対してある角度で接続され輻射線を眼にあてるために眼の近くに挿入しやすくなっている。

【0017】受光路は、その一端に輻射線を電気信号にかえるための光センサー、少なくとも1種類のレーザ

40 為し得るような選択的な条件が形成される。

【0021】凝集する薬物の形は脂質中で解離するのに十分なほど脂肪親和性でなければならない。斯くして、凝集体は腫瘍中で解体し、(1) 波長350~1200 nmの光スペクトル内の光を容易に吸収し ; そして(2) 光力学的効果を発揮する形状になる。従って、薬物は水溶性であり、水性懸濁液中で大きな凝集体を形成するが、新生組織中で解離するのに十分なほど脂肪親和性である。

【0022】Lipson試薬中に存在していたことが知られることなくLipson試薬の一部として従来か

ら治療専門家により使用されてきた少なくとも1つのポルフィリンは必要な特徴を有しているが、従来は身体に有害な副作用を有するポルフィリン混合物として利用されていた。ポルフィリンがLipson試薬における有効な薬剤であること、または、ポルフィリンが液体クロマトグラフィーで分離しにくいためにLipson試薬中に残存することは知られていなかった。

【0023】ポルフィリン混合物が本発明の薬物を50重量%よりも多く含有する場合、ポルフィリン混合物の副作用は軽減される。好ましくは、ポルフィリン混合物の重量を基準にして90%以上の本発明の薬物または同様な特性を有する薬物を使用すべきである。このような精製薬物を使用すると、薬物が集積している新生組織を光に曝露する前に、ポルフィリン類は正常細胞からほとんど一掃される。

【0024】この薬物(DHE)は、分子量が10,000未満の凝集体中にあれば、無効であると思われる。このような低分子量凝集体は安定であると思われる。本明細書における凝集体の分子量は分子類の凝集体中の各分子の分子量の合計を意味する。分子の凝集体は共有結合以外の手段によって一緒に結合された一群の分子からなる。

【0025】特定のフロリン類またはクロリン類のようなその他の薬物は、二つの基を互いに結合させるか、または一方の基をリポソームに被包させて使用されてきた。いずれの薬物においても、薬物は新生組織中に結合されるか、または、新生組織中に結合される薬物を放出しなければならない。更に詳細には、本発明の薬物は各分子が2個の基(各々の基はフロリン、ピロール類の環、水添ピロール類または他の薬物分子に対して双方の環の平面が曝露されるような態様で結合された置換ピロール類のいずれかを含む)を有する化合物である。

【0026】この構造だと、分子間の引力は水に対する引力よりも大きい。その結果、薬物の分子は水性懸濁液中で凝集する。このような化合物の一例は、Lipson試薬から精製された後記の式1で示されるジヘマトポルフィリンエーテル(DHE)であり、このような化合物の別の例は式2で示されるクロリンである。式2で示

1)から合成することもできるし、あるいは式1の化合物から誘導体として生成することもできる。しかしながら、脂質に対する引力は凝集体が脂質雰囲気中で解離をおこすのに十分なほど大きい。活性化化合物類の金属誘導体は分子の感光特性を妨害しなければ使用できる。例えば、マグネシウム誘導体は作用しつづけるが、銅誘導体は作用しつづけない。

【0027】薬物製剤の概説

最初に、実施態様の一例として、従来技術の方法または従来技術の方法と類似の新規な方法を用いてヘマトポルフィリン誘導体を生成する。この混合物は好適な薬物を

含有している。ヘマトポルフィリン誘導体中で生成された場合、この安定な薬物は通常、その他の望ましからざるポルフィリン類の混合物中に存在する。

【0028】望ましからざるポルフィリン類から有効な薬物を分離するには、pH値を6.5~12の範囲、好ましくは9.5に上昇させて凝集体を生成し、次いで有効薬物を分離する。分離は濾過、沈澱、ゲル電気泳動、遠心分離またはその他の適当な手段により行なわれる。濾過または凝集体のサイズに基づく遠心分離のようなその他の方法における最良の結果を得るには、pH値を9.5にまで上昇させ、そして、この高いpH値で濾過し、その他のポルフィリン類を迅速、かつ、完全に除去する。濾過器は分子量が10,000以上の凝集体を保持しなければならない。

【0029】不純物が除去されるにつれてpH値が低下する傾向があるので、濾過中もpH値を調節しなければならない。これはpH値をモニターし、そして、塩基のような適当なpH調節剤を添加することによって行なう。精製中の時間および水を節約するには、濃度をできるだけ低容量にまで高める。これは、典型的な系においては、薬物の沈澱または望ましからざる物質の凝集を阻止する溶解度により制限される。

【0030】親和性に基づく分離方法では、ヘマトポルフィリン誘導体中のその他のポルフィリン類よりもDHEに対して高い親和性を有する疎水性パッキングが使用される。逆相クロマトグラフ用の溶離力系列でアルコールよりも高い溶剤で、その他のポルフィリン類の後からDHEは選択的に除去される。更に詳細には、5ミクロンの球体がパッキングされた逆相クロマトグラフを使用する。溶剤としてTHFを使用できる。

【0031】ヘマトポルフィリン誘導体から生成された薬物は他の方法によっても生成できることは言うまでもない。好ましい実施態様では、薬物はDHEである。これはヘマトポルフィリン誘導体から分離される。しかし、DHEはその他の方法によっても生成できるし、また、その他の化合物類も、例えば、ピロール類または置換ピロール類の組合わせのような他の方法により生成できる。例えば、クロリン類の基は酸素結合以外の生

誘導体からも生成できる。従って、生成物はエーテルではない。更に、このような化合物類はその他の原料から合成することもできるし、また、望ましい特性を有する更に別の化合物類もクロロフィルのような他の化合物から生成することもできる。

【0032】クロリン(この構造は完全には解明されていない)はDHEと化合し、そして、その吸収スペクトルにおける光を使用した場合、生体内で何らかの効果を有することが知られている。良好な結果は、Dr. Eric Mayhew著、"Handbook of Liposome Technology", Vol. I

1, CRC Press 出版に開示された方法を用いて製造したりポソーム中にこのクロリンを被包することによって得られた。卵ホスファチジル、グリセロール、ホスファチジル クロリン、コルステロールを1:4:5のモル比で使用した。

【0033】治療法の概説

治療する場合、光感受性物質を患者に注射する。この薬物は、(1)水性懸濁液中で凝集して分子量が10,000以上の基になるか、または、細胞中に侵入する別の物質の中に被包され、そして、(2)新生組織中で解離し、そして、互いに付着する、ような複数の分子を含む。次いで、この薬物を正常組織から一掃し、そして、新生組織を、350nm~1200nmの範囲内の波長バンド内の熱効果が脈管系および薬物が集積している新生組織内のその他の組織を破壊することなく、5mW/cm²~0.75W/cm²の範囲内の値の出力を有する電磁線に曝露させる。

【0034】本発明の薬物でヒトまたはその他の哺乳類を治療する場合、ガン組織を均一に照射するような位置で光を組織にあてる。光が組織を39.5℃以上、好ましくは、40.5~45℃の範囲内にまで加熱する前、加熱中、または加熱後のいずれかの時点で熱を加えると相乗効果が得られる。

【0035】使用時の温度の上昇は光の透過によって得られる。この光は(1)光感受性薬物との相互作用のための630nmの光と共に加熱用のNd-Yagレーザーからの1060nmの波長のような赤外線スペクトルに近いもの、または該スペクトル中のもの；(2)2450MHzにおけるようなマイクロ波によるもの；または(3)その他の適当な任意の手段によるものである。温度は好ましくは光感受性薬物の吸収スペクトル内の輻射線の照射中に上昇するが、照射の直前または直後(例えば2時間以内)に温度が上昇してもかまわない。

【0036】別法として、薬物の吸収スペクトル内の高出力レーザー光は薬物の熱力学的効果と相互作用する組織の熱破壊をおこす。これは大きな腫瘍または吸入による閉塞あるいは血液の凝固によるような脈管閉塞を除去する。

薬物DHEは、ヘマトポルフィリン塩酸塩を酢酸および硫酸で処理し、続いて適当に加水分解し、そして、濾過し、その大きなサイズに基づき薬物を分離することによって誘導された、水溶性の高分子量物質である。Millipore Pellicon分子量10,000フィルターバックのような濾過器を通過しないということは分子量が10,000よりも大きいこと、即ち、凝集DHEであることを意味する。

【0038】本発明の新規な薬物の質量スペクトルは図1で示される。特に強いピークは149, 219, 591, 609の質量数のところにあられ、そして、小

な特性ピークが1200, 1218, 1290, 1809のところにあられる。本発明の新規な橙赤色薬物の水溶液の分光測光法の結果は図2に示されている。はっきりとしたピークが大体505, 537, 565および615ミクロンのところにあられている。本発明の新規な薬物のKBr中における赤外線吸収スペクトルは図3に示されている。水素伸縮にともなう広いピーク(このピークの中心はおおよそ3.0ミクロンのところにある)および、おおよそ3.4ミクロンのところに肩部があらわれている。はっきりとしたピークは約6.4, 7.1, 8.1, 9.4, 12および15ミクロンのところにみとめられる。

【0039】この薬物の二ナトリウム塩誘導体の元素分析によればこの薬物はC₃₄H₃₅N₃O₅Na₂の実験式を有することが明らかになった。薬物から除去することのできない痕跡量の水により水素と酸素の部分に若干の不明確さが残る。この薬物の完全重-ジメチルスルホキシド中における¹³C-NMRスペクトルは図5に示されている。ピークは約9.0ppm(-CH₃), 18.9ppm(-CH₂-), 24.7ppm(CH₃CHOH), 34.5ppm(-CH₂-), 62ppm(CH₃CHOH), 94.5ppm(=C, メチン), 130-145ppm(環炭素原子)および171.7ppm(C=O)にあられる。全てのppmはジメチルスルホキシド共鳴(約37.5ppm)に対するものである。約118および127ppmにおける付加ビニルのピークは新規な薬物を表わすか、さもなければ、多分、汚染物質である。

【0040】未濾過反応生成物を水会合型Upak C-18カラムから最初にメタノール/水/酢酸(20:5:1)を用いて溶離し、次いで、テトラヒドロフラン/水(4:1)を用いて溶離した場合、4種類の成分が発見された。三種類の副生物は、Brinkman SILシリカプレートおよび溶離剤としてベンゼン/メタノール/水(60:40:15)を用いて薄層クロマトグラフした標準物質のR_f値、約0.19, 0.23および0.39と比較した場合、それぞれヘマトポルフィリン、ヒドロキシアチルビニル、ヘマトポルフィリン(6参照)。

【0041】図6に示される4番目の成分は生物学的に活性な薬物であった。図8におけるクロマトグラフィーから明らかなように、この薬物の加工中に、分子量10,000のフィルターバックが取り付けられたMillipore Pellicon カセット系を用いて前記固定不純物の排除がおこなわれた。

【0042】後記の式1で示される生物学的に活性な薬物であるDHEはおそらく、式1に示されるようなヒドロキシエチルビニル基の結合によって2個のヘマトポルフィリン分子間で生成されたエーテル分子類の凝集体で

ある。この結合は式1で番号付けされた3位または8位におけるヒドロキシエチルビニル基により生じる。結合は第3位でエーテルの両半分、第8位でエーテルの両半分、または第3位のエーテルの片われと第8位のエーテルの別の片われとの間で為される。

【0043】これらの構造はエチルエーテル誘導体、即ち、式1に示されるような、ビス-1-[3-(1-ヒドロキシエチル)デュウテロボルフィリン-8-イル]エチルエーテルと命名される。その他の構造的異性体は、1-[3-(1-ヒドロキシエチル)デュウテロボルフィリン-8-イル]-1'-[8-(1-ヒドロキシエチル)デュウテロボルフィリン-3-イル]エチルエーテルまたは1-[8-(1-ヒドロキシエチル)デュウテロボルフィリン-3-イル]-1'-[3-(1-ヒドロキシエチル)デュウテロボルフィリン-8-イル]エチルエーテルおよびビス-1-[8-(1-ヒドロキシエチル)デュウテロボルフィリン-3-イル]エチルエーテルと命名される。

【0044】第3位または第8位におけるヒドロキシエチル基のうち的一方または両方がエーテル形成に使用されない場合には、脱水してビニル基を生成できる。実験はしていないが、経験上から言って、式1に示されるようなエーテル類は水素、アルキル基、カルボン酸基およびアルコール含有基を様々に組合わせて、構造中の色々な箇所を置換できるであろう。更に、これらの構造には多くの光学異性体が存在する。

【0045】テトラメチルシランを内部標準とする重クロロホルム中における本発明の薬物の ^{13}C -NMRスペクトルを図10に示す。先の図5でははっきりしなかった吸収が更に2個あらわれている。図5における24.7 ppmおよび62 ppmにおけるピークは図11ではそれぞれ25.9 ppmおよび65.3 ppmに移動した。しかし、図11で新たにあらわれた27.9 ppmおよび68.4 ppmにおけるピークは図11における第3位から結合した CH_2 および $\text{H}-\text{C}-\text{OH}$ に関する共鳴をそれぞれ示す。これらの新たにあらわれた共鳴は式1で示された分子式を実証する。

【0046】DHEは好ましい化合物であるが、新発明

有するその他の感光性化合物および放出系も製造されてきたし、また、更にその他のものも可能である。例えば、式2の化合物(クロリン)および式3の化合物(フロリン)もおそらく応答を示すであろう。

【0047】クロリンを試験したところ、DHEほど申し分のない結果ではないが、動物中で応答することが示された。このクロリンの正確な構造は明らかではないが、そのスペクトルはクロリンであることを示している。このクロリンは2個の基よりもむしろ、たった1個のクロリン基しか有しないので放出特性を有しない。腫瘍中への放出は、クロリンがリポソームに被包され細胞中に侵入することによって為される。また、同様に、DHEと混合することによっても為される。クロリンを細胞中で結合し、照射すると応答が認められた。適正な放出のためには、化合物類は被包されるが、または2個の共有結合基を有していなければならない。後者の場合、各基は一層大きな環(即ち、これが基である)を形成する4個の環を有する。4個の環のうちのいくつかはクロリン類、フロリン類、ボルフィリン類等のようなピロール類である。

【0048】薬物製造の詳説

ヘマトボルフィリンから成る形の薬物を製造するには、ボルフィリンを反応させ2個のボルフィリン類の共有結合を有する化合物類を生成させる。この反応はエーテル(DHE)を生成する脱水反応または可能な、あるいは、その他の任意の可能な原子の組合せである炭素-炭素結合に関する縮合反応である。更に、3番目の結合分子はジハロアルキル化合物のようにも使用できる。このジハロアルキル化合物は2個のボルフィリン類上のヒドロキシル基と反応する。

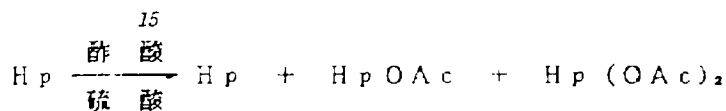
【0049】DHEは(1)ヘマトボルフィリン化合物のpH値を低下させて2個のボルフィリン類のうちのいずれか一方のヒドロキシル基を別のボルフィリンと反応させ、ピロール類の2個の環を有するエーテルを生成し；そして、(2)この反応により生成されたDHEを他の分子から除去する；ことによって製造される。

【0050】エーテルを生成する別の方法では、約20%のヘマトボルフィリン、50%のヘマトボルフィリン・二酢酸塩、30%のヘマトボルフィリン・一酢酸塩からなる混合物をヘマトボルフィリン・塩酸塩から生成し、そして加水分解する。これらの反応は下記の反応式4および5によって一般的に示される。または、図12

“P”は塩基性ボルフィリン基である。化合物の周辺の基は式に示されているようにアシル化されている。

【0051】

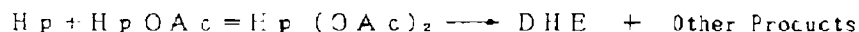
【化6】



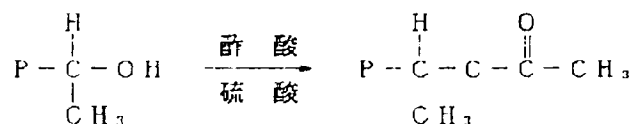
16

反応式 4

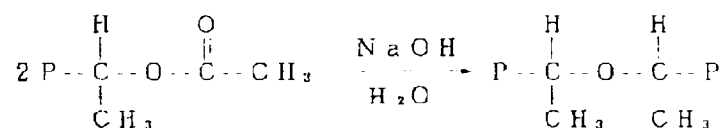
水酸化ナトリウム その他の生成物類



反応式 5



反応式 6



反応式 7

この混合物は(1)テフロンコートされた磁気攪拌棒を有する容量1000mlの三角フラスコに酢酸285mlを添加し；(2)この酢酸を攪拌し；(3)濃硫酸15mlをゆっくりと添加し；(4)ヘマトポルフィリン・塩酸塩(好ましくは、フランス、パリ市にあるRoussel Corporationから入手したもの)15.0gを秤量し；(6)前記ヘマトポルフィリン・塩酸塩を酸溶液に添加し；そして(7)1時間攪拌することによって製造される。

【0052】DHEを製造するには更に、(1)酢酸ナトリウム150gの溶液を容量4リットルのガラスビーカーでメニスカスを4リットルに作り、(2)

【0053】DHEを更に精製するには、風乾沈殿物を例えば、モーターと乳棒を用いて粉碎し、微粉末を得る。次いで、この微粉末を容量250mlの丸底フラスコに移す。次いで、このフラスコにロータリーエバポレーターをとりつけ、そして、真空下で室温で好ましくは24時間回転させつける。

【0054】この真空乾燥粉末20gを次いで、好ましくは、容量4リットルの吸引ビン(磁気攪拌棒を有する)に入れ、そして、その後、0.1N水酸化ナトリウム1000mlをビンに添加する。この溶液を好ましくは1時間攪拌し、そして、次いで、pH値が9.5になるまで1.0N酢酸を添加する。

an No. 1濾紙で、濾過し、濾液を5%酢酸ナトリウムの入った容量4リットルのビーカー中に滴下させ；

(3)この5%酢酸ナトリウム溶液中に暗赤色の沈殿を生成させ、そして時々攪拌しながら1時間放置し；

(4)次いでこの暗赤色沈殿を再び濾過(好ましくは、前記と同じ濾過手段を用いて行なう)し；(5)前記濾過操作により得られた濾過ケーキを次いで、濾液のpH値が5.5~6.0になるまで、ガラス蒸留水で洗浄する(1500~2500mlの洗浄水が必要である)；そして、(6)次いで、濾過ケーキを好ましくは室温で風乾させる。

吸引ビンを、Millipore Corporation社から市販されているタイプの分子量10,000のフィルターバックが取り付けられたMillipore Pelliconカセット装置に至る移送ラインに連結させる。この濾過操作中も溶液のpH値を9.5に維持する。好ましくは、この溶液の温度は室温である。供給水を止め、そして、ポンピングを続けることによって保持容量が400mlになるまで濃度を上昇させる。

【0056】蠕動供給ポンプを運動しつけ、そして、給水溶液をpH9.5および圧力10~20psigでPelliconカセット装置から送りつけ、400

mlの保持容量を維持する。

【0057】保持溶液が実質的に高分子量の生物学的に活性な生成物しか含有しなくなるまで濾過操作をつづける。この時点で、廃モノマーは普通もはや存在しない。濾過装置の微孔性メンブランによる廃モノマーの除去は、高分子量の生物学的に活性な生成物を、例えば、カリホルニア州、リッチモンドにあるBio-Rad社から市販されているBio-Gel P-10で分析するか、または、例えば、マサチューセッツ州、ミルホードにあるWaters Associates社から市販されている、固定可変波長検出器を有する高速液体クロマトグラフィー(Micro-Bondpak C-18カラム使用)により分析し確認する。

【0058】生成物の濃度は給水せずにPelliconカセット装置を運転しつづけることによって上昇させることができる。生成物の濃度は給水によって低下させることができる。好ましい実施態様では、溶液中の新規な薬物の濃度は約2.5mg/ccである。pH値は約7.4にあわせ、そして、ビン詰めするために等張化させる。

【0059】治療法の詳説

感応性薬物を患者に注射し、そして、約3時間～2日間おいてから光をあてる。この放置期間は患者および治療内容に応じて変化させることができるが、薬物が正常細胞から一掃されるのに十分な時間ではなければならない。

【0060】図12には光源10を有する、望ましからざる組織を照射するための装置の一例のブロック図が示されている。光源10は例えばレーザー装置である。図12において、照射モニターおよび制御系は一般的に12で示され、また、腫瘍を照射する位置におかれた照射装置は一般的に14で示される。光源10は一般的に所望の周波数の光を放射する。光源としては例えば、蛍光ランプ装置または色素(dye)レーザーとポンピング用アルゴンレーザーの併用、クリプトンレーザー等のような任意のタイプのレーザー装置を使用できる。光は照射用の照射モニターおよび制御装置12を通り、ファイバオプティック照射装置から望ましからざる組織にあてられる。

グ用アルゴンレーザーの併用、色素レーザーのポンピング用アルゴンレーザーの併用の2組の並列セット、クリプトンレーザーまたはキセノンレーザーのような様々な配列が為し得る。レーザー配列またはその他の光源は薬物および機能に応じて選択される。例えば、診断用を使用する場合、腫瘍の治療用とは異なった系を用いることができる。レーザー光発生装置10は発光周波数、発光時間および発光強度を制御するための適当な手段を有することができる。あるいは、照射制御装置12はその装置の構成要素として前記のような手段の全部または一部を有することができる。患者にかけられる出力は、熱効

果をともしない場合は $5\text{mW}/\text{cm}^2 \sim 0.75\text{W}/\text{cm}^2$ であり、熱効果をともなう場合は、 $0.5\text{W}/\text{cm}^2 \sim 1\text{KW}/\text{cm}^2$ でなければならない。

【0062】印加エネルギーは、実質的な回復のない期間(例えば、2時間未満)内で、 $5\text{J}/\text{cm}^2 \sim 1000\text{J}/\text{cm}^2$ の範囲内から選択される値でなければならない。これ以上の長い期間にわたって、断続的または連続的照射が行なわれる場合、一層大きなエネルギーが必要とされる。

【0063】照射モニターおよび制御系12は光インターフェース装置20、モニター装置22および出力レベル制御装置23を有する。光インターフェース装置20はレーザー光発生装置10からの光を照射装置14に伝達し、そして、照射装置14に伝達された光の強度を示す信号をモニター装置22に送信する。光インターフェース装置20はまた照射装置14からのフィードバック光を受け、そして、そのフィードバック光を示す信号をモニター装置22に送信する。モニター装置22と光インターフェース装置20との間の信号は電気信号である。出力レベル制御装置23はモニター装置22およびレーザー光発生装置10に接続され、レーザー光発生装置10を制御する。

【0064】モニター装置22は各々異なった複雑さで様々な配列させることができる。配列の一例として、レーザー光発生装置10用の手動制御装置は出力レベル制御装置23のようなモニターおよび制御装置22にも適用される。フィードバック信号はモニター装置22から出力レベル制御装置23に印加され、強度および治療効果を測定するためのサンプリング回数を制御する。モニター装置22はデータ処理装置およびレーザー光発生装置10および光インターフェース装置20の結果をオシロスコープ上に表示する装置を有することができる。出力レベル制御装置23はレーザー光発生装置の一部とも考えられるが、ここでは便宜上、別の装置として説明する。

【0065】光インターフェース装置20は光学インターフェースおよびセンサー28を含む。光学インターフェースおよびセンサー28は発光用のファイバから出力

モニター装置22に接続する。

【0066】レーザー光発生装置10から照射装置14に光を伝達させるために、光学インターフェースはビームスプリッター30と、シャッター33およびレンズ35を有するレンズ装置32を含む。ビームスプリッター30はレーザー光発生装置10からの光を、照射装置14を経て治療箇所へ伝達させるためのレンズ装置32および検出用のセンサー28へ通過させる。光は照射装置14を通して37の漏出検出器に伝達される。漏出検出器37はモニター装置22および出力レベル制御装置23に電気的に接続された光センサーを含む。

【0067】照射装置14は光導波管40および光伝達ユニット42（これらは互いに接続されている）を包含しており、斯くして、光導波管40はレンズ装置32からの光を受けることができる。場合により、内視鏡のような他のタイプの装置を含んでもよい。

【0068】治療効果をモニターするために、モニター装置22は読出し装置25、積分器27および読出し装置29を含む。光センサーは信号を読出し装置25に印加する。この読出し装置25は或る実施態様では、レーザー光発生装置10からファイバー40へのレーザー出力を示す、ビームスプリッター30からの光に応じて出力レベル制御装置23を制御する信号を使用する。この読出し装置25はまた、レーザー光発生装置10からの出力を示すと共に、出力レベル制御装置23へ信号を与える可変読出し情報をもたらす。

【0069】漏出検出器37は読出し装置29、積分器27および出力レベル制御装置23へ信号を印加する。この信号は照射装置における損失を示すので、照射装置14からの出力を校正するのに使用できる。この損失は輻射線のうちの一部分であり、また一定値である。当業界で公知の方法により、積分器で照射装置の出力を測定し、そして、その測定値を検出器37からの出力と相関させることにより照射装置は校正される。漏出と出力との間の関係が明らかになったので、モニターおよび制御用の信頼しえるフィードバック信号が得られる。このフィードバック信号は光導波管から患者に送られる出力に関連する。従って、この信号により光導波管との結合損失が補正される。シャッター33は積分器27により制御され、積分出力またはエネルギーが積分器27にセットされた所定の線量に達した時点で、光が照射装置14に行かないように遮断することによって出力線量を制御する。

【0070】照射装置の用途は（1）観察または破壊すべき新生組織に極めて接近して光を照射する；（2）十分な光強度が得られるために減衰度を十分に低くする；（3）観察および制御に有用な受光ルミネッセンスおよびフィードバック信号を送信する；（4）所望の場所で光を照射するために経管吻合装置に挿入できること、と；（6）使用時に構成部分に分解したりしないほど十分に頑丈である；（7）照射装置自体から出る熱に対して十分な耐熱劣化性を有する；および（8）発熱を軽減するために、治療中に使用される周波数で低吸収性の物質を添合することである。

【0071】図13には、レーザー光発生装置10A、モニターおよび制御装置12Aおよび、患者の気管支壁16A上の腫瘍を照射する位置に配置された照射装置14Aを有する、照射モニターと治療系との組み合わせのブロック図が示されている。レーザー光発生装置10Aは、一般的に所望の周波数の光をモニターおよび照射制

御装置12Aから放射し、この光はファイバーオプティック照射装置を経て気管支壁16A上の瘍にあてられる。

【0072】モニターおよび放射制御装置12Aは光インターフェース装置20Aとモニター装置22Aを有する。光インターフェース装置20Aはレーザー光発生装置10Aからの光を照射装置14Aに伝達し、また、照射装置14Aに伝達された光の強度を示す信号をモニター装置22Aに送信する。インターフェース装置20Aはまた照射装置14Aからのフィードバック光をうけ、フィードバック光を示す信号をモニター装置22Aに送信する。モニター装置22Aと光インターフェース装置20Aとの間の信号は電気信号である。

【0073】光インターフェース装置20Aは光学インターフェース24A、フィルター26Aおよびセンサー28Aを含む。光学インターフェース24A、フィルター26Aおよびセンサー28Aは遮光用キャビネット34Aの中に封入されており、キャビネット34Aはセンサー28Aをモニター装置22Aに接続する電気導体36を有する。

【0074】レーザー光発生装置10Aからの光を照射装置14Aに送るために、光学インターフェース24Aはミラー30Aおよびレンズ装置32Aを有する。ミラー30Aは、照射装置14Aから治療箇所へ光をあてるためのレンズ装置32Aへレーザー光発生装置10Aからの光を通過させる中央開口部を有する。光は治療箇所から照射装置14Aを通してレンズ系32Aにもどされ、フィルター26Aに伝達される。

【0075】照射装置14Aは互いに接続された光導波管40Aと光伝達ユニット42を複数個有しており、斯くして光導波管40Aはレーザー光発生装置10Aを光源とし、レンズ装置32Aから光をうけ、そして光感受性薬物含有新生組織のような発光面からの光をフィルター26Aに伝達させるためにレンズ装置32Aにもどす。場合により内視鏡のような他のタイプの装置を含むこともできる。

【0076】治療効果をモニターするために、フィルター26Aをミラー30Aとセンサー28Aの間に配置

過させ、ここで導体36Aからモニター装置22Aに送信するために光を電気信号にかえる。ミラーは照射装置14Aからの光がレンズ装置32Aを通過しミラー30Aで反射されフィルター26Aを経てセンサー28Aに伝達されるような位置に配置される。

【0077】腫瘍で反射されて照射装置14Aを出た光はミラー30Aの或る区域を照射する円錐形であるが、ミラー30Aはレーザー光発生装置10Aからの光を受け、ミラーの中央部にある小さな開口を通してレンズ32A上にビームを形成し、このビームはレンズ32Aから光導波管繊維束40を経て腫瘍上に出射される。検出

器28Aからの信号は照射量あるいは照射場所または新生組織の破壊を示す三重項酸素の発生を示す。従って、この信号は新生組織の光力学的破壊量を示すかまたは腫瘍の位置を捜しあてるのに使用できる。

【0078】ノイズを低下させるために、モニター22Aはチョッパー98を制御し適当な周期（例えば90Hz）で光をチョップする。この周波数は同期復調器によりモニター装置22Aにおいて検出できる。これはチョッパー駆動電圧から生じる導体100上の信号により制御される。この周期は、薬物の蛍光をブロックさせないために該蛍光の半減期がチョッパーの半周期よりもはるかに小さいものとするのに十分なほど低い。チョッピングの周期は室内の光源からの周囲ノイズをブロックし、そして、ドリフトを低下させるように選定される。更に、好ましい実施態様では、照射装置から出射される光の波長は薬物から発生する690nmの波長の蛍光と区別するために630nmに設定されている。

【0079】気管支壁上の腫瘍の治療に好適な照射装置14Aについて説明してきたが、腫瘍の治療に使用するために光を送り出す他のタイプの照射装置も公知であり、また、その他の形状の照射装置は膀胱等のようなその他のタイプの治療に利用できる。

【0080】図14には気管支壁上の箇所を治療または位置決めするための伝達ユニット42の断面図が示されている。ユニット42は一般的に円筒形状の不透明なケーシング50、ファイバオプティックス接続ソケット52およびイメージコントロール部54を有する。不透明ケーシング50は密閉され、そして、一方の端部にファイバオプティック接続ソケット52を有する。このソケット52はファイバオプティック光導波管の端部を不透明ケーシング50の中空内部に収納するために漏斗状をしている。光導波管は接着剤、モールディング、ネジ切り、スウェーピング等のような任意の好適な手段で所定部分で密閉される。

【0081】イメージコントロール部54はファイバオプティック導波管と接続してハウジング中にとりつけられ、一定の形状のファイバオプティック束からの光を不透明ケーシング50中の光透過窓56から出射すべき

6を通して反射させ、接続ソケット52中のファイバオプティック導波管の端部にもどす。

【0082】イメージコントロール部54は1個以上のレンズ60と1個以上のミラー62を含む。レンズ60およびミラー62は窓56に関連した位置に配置し、斯くして、レンズ60からの光をミラー62上に集束させる。このミラー62は窓56からのイメージを反射する。このミラーはまた、ファイバオプティック接続ソケット52の端部から窓56を通過する光から所定の距離だけ離れて、フィードバック信号として光導波管上のレンズ60にもどってくる蛍光および励起光も受光す

る。好ましい実施態様では、組織の減衰係数を測定する三個の開口部、三個のレンズおよび三本の光路を形成する三本の光導波管があり、これらは互いに一列に並んでいる。

【0083】図15は三個の開口部、レンズ、窓、ミラーおよび光導波管を有する伝達ユニット42の展開図である。最初の、または、最後の窓56は70で示される面に光を出射する。そして、2つの受光窓は透過窓56に対して互いに距離R1およびR2だけ距離を有する72および74のところに並行に配置されている。受光器を使用するのは、受光器により受光された光が次のような情報を与えるからである。(1) 励起周波数における組織の総減衰係数；(2) 特定の蛍光周波数における薬物レベル；および(3) 特定の他の蛍光波長における組織の治療有効性。

【0084】更に、組織の表面に対面するファイバ導波管は表面に侵入せずに組織からの信号を受信できることが発見された。この信号は表面により拡散された光に関連するものである。この光の測定は図14の伝達ユニット42について説明したように線量測定に使用でき、また、図15の説明はこのような受光器についても寸分たがわずあてはまる。

【0085】最初に、組織中の薬物から放出される波長の光を測定すると薬物濃度の尺度が得られる。第2に、組織中に薬物が存在しないときの入射波長の光を、組織上に入射する位置からはなれた複数の点で、測定すると減衰定数の尺度、即ち、特定の強度に対する浸透度が得られる。第3に、薬物および酸素の賦活に関連して各時点で特定の周波数を測定すると望ましからざる組織の破壊に関連した信号がもたらされる。

【0086】放射光の特定の周波数値は組織の破壊に関連する。即ち、照射輻射線の強度、組織の減衰定数、薬物の量、酸素の有効性および入射輻射線からの距離に関連する。このような輻射線を測定すると活性度の一般的な指標が得られる。蛍光放射照度は既知の励起放射照度をともなう薬物濃度に直線的な関係を有するので、薬物濃度の尺度は校正後に得られる。この関係から、薬物の組織からの放射照度は放射後、即時的な治療中に

【0087】適当な励起輻射線の腫瘍中への浸透深度は組織の減衰係数および所望の浸透深度の選択に必要な値にまで増加させた放射照度出力から推定することができる。減衰係数は励起輻射線の入射点から第1および第2の位置における励起周波数の放射照度の容量から、またはバイオブシーにより測定できる。

【0088】この係数は二種類の因子の積に等しい。第1の因子は輻射線の入射点から第1地点までの距離と輻射線の入射点から第2地点までの距離との間の差の逆数である。距離は両方とも組織内のものである。第2の因子は分子と分母を有する分数の自然対数である。分子は

第2地点で測定された放射照度と、輻射線の入射点から第2地点までの距離との積である。分母は第1地点における放射照度と、励起輻射線の入射点と第1地点間の距離との積である。

【0089】減衰係数を測定するための装置の一例を図16に示す。この装置は外鞘130、伝達光導波管132、第1受光導波管134、第2受光導波管136およびスペーシングウエッジ138を有する。この装置は140のところで切欠いて示してある。これは140が、図示されているものよりも長いものであることを例証するものである。

【0090】係数の計算用に第1地点および第2地点で放射照度を測定するために、外鞘130は摺動自在に光導波管132、134および136を収納している。これは測定される組織のすぐ間近かまで挿入でき、また、導波管132から組織に光を射出し、更に、導波管134および136からの放射強度を測定するのに適したサイズになっている。これは、導波管132、134および136が組織に接触するまで内視鏡を通して挿入することもできる。

【0091】減衰係数の計算用に、導波管132からの輻射線入射点と導波管134および136における第1地点および第2地点間の距離を測定するためには、導波管をウエッジ138で整列させ、互いに一定の角度で離間させる。斯くして、各導波管の端部間の距離は、三角の頂点から伸ばされた端部の角度および量から三角法的に算出できる。導波管の角度は導波管132と134の間では30°であり、導波管132と136の間では60°である。伸長距離は導波管136上の140で示されるようなマークを外鞘138の端部と比較することによって測定される。

【0092】言うまでもなく、距離は一定にすることができる。しかし、図16の実施態様は様々な距離を選択することができ、その結果、様々な箇所の組織について使用されるような調節可能な装置を与える。挿入中の事故から保護するために光導波管はひっこめておくことができる。減衰係数が既知の場合、最小放射照度の浸透深さまたは測定される距離における最小放射照度を放射

いずれか一つに基づく。

【0093】第1の式では、光は実質的に点光源と考えられる光源から放射され、この式はある点に仮定した光束密度までの治療距離を与える。この式において、組織中の治療長さは点光源からあらゆる方向に組織中の治療距離を貫いて延びる長さを合計したものである。従って、組織を貫く治療長さ又は点光源を通る任意の直線に沿った治療長さはこの式における治療距離の2倍に等しい。この治療長さは、治療距離に等しい半径を持つ球又はその一部をカバーする。

【0094】このような第1式において、仮定された最

小放射照度は点光源における放射照度を次の2つの因子の積で割った値に等しい。第1の因子は点光源から仮定された最小放射照度の点までの距離であり、第2の因子は e^x で表わされる。ここで e は自然対数の底で、 x は上記距離と減衰係数との積である。減衰係数は組織に固有の数でその次元は長さの逆数の次元である。減衰係数は放射照度が $1/e$ (e :自然対数の底)に減少する距離の逆数である。

【0095】第2の式では、光は近似平面波として組織表面に入射する。この式では、治療距離は組織表面に対して垂直方向の或る深さに仮定された必要最小限の放射照度までの距離である。治療距離における最小放射照度は分子と分母を有する分数に等しい。分子は組織表面上の放射照度で、分母は e^y で表わされ、ここで e は自然対数の底、 y は最大治療距離と減衰係数の積である。

【0096】第3の式では、発光体は組織中に埋込まれた円筒形をしており、空間放射照度は零次の第2種修正ベッセル関数の形で変化し、距離に対するその減少度合は第1の式において説明した点光源についての関数より遅い。

【0097】図17はパルプ形発光源42Aを示し、これは光伝送ファイバ80とそれが挿入された拡散パルプ82から成り、この拡散パルプは光を受光しその中でこれを拡散させ同一強度で全ての方向に放出する。このパルプは膀胱その他の大面積を有するものを照射するのに用いることができる。

【0098】図18は光ファイバ80とそれが挿入された拡散パルプ82から成る発光源42Aの断面図である。拡散パルプ82はポリカーボネートでできており、エポキシ接着剤85で固定され、光導波管80の末端を研磨した表面83から射出した光を伝送することができる。別法として、表面83は溶融させ半球形とし放射角度を制御できるようにしてもよい。又は他のレンズを用いてもよい。パルプ82の内面は反射性拡散材料81で被覆され、その材質は好ましくはサファイア粒子をエポキシでパルプ内面に結合させ拡散パルプ82内部に光を反射させるようにしたものである。この材料としてその他の反射性物質、例えば硫酸バリウムを用いてもよい。

【0099】拡散パルプ82は液密で、通常的使用中、そのいかなる部分も過大な温度上昇により材質が劣化して破壊することのないよう充分大きな寸法を持つ必要がある。このパルプは通常、流体又は半流体物にある深さまで浸漬しておき光を最初に吸収する組織表面上の出力密度を小さくおさえる。従って、この組織表面が血液と接触した場合、受光する光の光学出力密度は充分低くこの表面は比較的低温に保持され血液はこの表面上で凝固することはない。

【0100】図19は眼用アプリケーション42Bの側面図で、このアプリケーションは光導波ファイバを収容する中空

筒状ステム90と、導波ファイバから光を受光しこれを特定の腫瘍へ向って反射させるように取付けられた反射器92とから成る。中空筒状ステム90は比較的剛性で“L”字形をしておりその一端にプラスチック製の円筒ソケット89、他端に反射器92を有し、この反射器92を眼球の背部へ挿入しソケット89を眼球の外部に出して光導波管からの光を受光する。

【0101】図20に最もよく示されるようにソケット89は筒状をしており光導波管を収容、保持し、中空筒状ステム90中を通してこのステムと反射器92が結合する開口部93まで光を導く。ステム90の直径は1/8インチ未満である。反射器92は円筒形をした反射部95を有しこの反射部は透明な拡散表面97でおおわれている。

【0102】図21に示すように、反射器92はキャップ状をしており、光導波管80Aから受光した光を多数の経路で反射させ均一分布を得るように湾曲した研磨反射表面を有する。光はステム90（図19及び図20）内の400ミクロンの光導波管80Aと600ミクロン径の水晶円筒レンズ101を通り、このレンズを通った光は反射器92の開放端に対してある角度を持った経路よりこの開放端に平行な経路において大きな拡がり角度をもって伝送される。この結果、反射経路が増え特定の領域内の光分布の均一度が増し、スポット強度の減少、一定面積のカバーが可能となる。

【0103】反射器92の開放端とは次のうちのいずれかである：（1）ソケット89に一番近い側；又は（2）反射部95から一番遠い部分。この開放端の機能は光を眼球内へ又は眼球から離れる方向に導き視神経へ照射することである。前者の場合、開放端はこれに平行でかつ整合した拡散表面99で被覆され光を拡散できるようになっている。開始端は光透過性部材95で封止される。後者の場合、開放端は逆向きとなるが同様に光透過性部材で封止する。

【0104】図22は、更に別の発光源42Cを示しこれは発光導波管144と受光導波管142から成る。この態様では、受光導波管は組織表面に密着し発光を組織中で受光し、更にこれを拡散した発光導波管144として

面積を照射させる。

【0105】図23は光フィードバック部37（図12）の回路図である。このフィードバック部は導電体100、ファイバ束40（図12）中の伝送用ファイバオプティック導波管106、不透明ハウジング102及び光学センサ104とを有する。光フィードバック部37は光ファイバ導波管106と不透明ハウジング102内を通過する光と関連したモニタ装置22（図12）に印加すべき信号を導電体100上に発生させる。この不透明ハウジングはレーザ装置10と光インターフェイス装置20（図12）のケーシング74との間の不透明イ

ンターフェイスである。

【0106】モニタ装置22（図12）へ印加するフィードバック信号を発生するために、フィードバック装置37はレンズ110、光検知ダイオード112、増巾器114及び抵抗116から構成される光センサ104を含む。レンズ110はファイバオプティック導波管106を通して漏出点から来た光を受光しこれを光検知ダイオード112に送り、このダイオードのカソード部は増巾器114の一方の入力と電気的に接続しアノード部はアースと増巾器114の他方の入力とに電気的に接続されている。抵抗116は光検知ダイオード112のカソード部と増巾器114の出力との間に接続された帰還抵抗である。

【0107】導電体100は増巾器114の出力に電気的に接続され検知ダイオード112に入射する光の強度に関連した信号を供給する。この信号は制御、監視用に使うことができる。

【0108】図24は読出し部25（図12）を有するモニタ装置22Aのブロック線図を示す。この読出し部25はその好ましい態様においてデジタル電圧計124、電圧制御発振器126及びスピーカ128を含む。ホトダイオード28（図12）は導電体36を介して読出し部25と電気的に接続されており、センサからの電流信号を電圧出力に変換し、この電圧出力は治療部位からの照射量を表わす。これは所望ならば更に処理して出力制御装置23内で用いることができる。

【0109】治療部位上の既知の強度を有する光によって生ずる蛍光量を読出すために、導電体36はデジタル電圧計124と電圧制御発振器126に電気的に接続される。デジタル電圧計124は直読式で、電圧制御発振器126は交流電圧を発生しこれはスピーカ128に供給されて可聴信号を与える。可聴信号のピッチにより蛍光量が示される。

【0110】デジタル電圧計とスピーカを用いて本装置の利用者に視覚及び可聴表示を与えるが、他の読出し方法を用いることもでき、上記の好ましい実施態様では用いなかったが、信号をレーザ装置に供給しその強度又は周波数のいずれか又はその両方をフィードバック系に

スコープ上での視覚的判定を行うための信号を発生したり、データ処理装置に供給してデジタル信号に変換したり更に別の計算を行ってもよい。更にこの信号をチャートやグラフに記録し解析することができる。

【0111】試験

高分子量を有するヘマトポルフィリン誘導体組成物を用いて主に動物について試験を行なったが、体重あたり同一のまたは少ない相対薬物投与量を用いてヒトについて試験しても同様な結果が得られるであろう。気管支内に腫瘍を有するヒトについて限られた程度また試験を行ない次の表1、2、3および4に示されるように前記意見

が正しいことを確認した。
【0112】

(15)

特開平6-105921

28

【表1】

表 1

患者番号	薬物投与量 (mg/kg)	閉塞率 (%)	照射線量	応 答
AP 164766	2.0 2.0 2.0 2.0	右上葉気管支 = 極めて小さな小節 左主気管支幹 = 5 × 3 mm	400mw/cm - 1.5 cm 出射用 円筒 720J/cm 1) 500mw/cm - 3 cm 円筒 2) 400mw/cm - 3 cm 円筒 720J/cm 3) # 2 と同じ 4) # 2 と同じ	双方の腫瘍とも完全な応答を示した。
HW 167259	2.0 3.0 (Hpd)	(左) 気管支断端 再発 - S/P 左肺 切除	540J - 1 cm 円筒, 埋込 400mw/cm - 3 cm 円筒, 埋込	# 1, 部分的応答 (25%) # 2, 進行, 化学療法を開始した。
FW 167165	2.0	左主気管支幹 = 100%	1 cm 円筒, 埋込 - 200J/cm 1 回反復	R _x 後 48 時間応答なし。 R _x から 5 週間後自宅で死亡した。
PS 168674	2.0	右主気管支幹 = 70%, および左主 気管支分枝の部分的閉 塞ならびに気管手術	500mw/cm - 3.3 cm 円筒 (750J)	部分的応答がみとめられた。 しかし、病気は進行した。 その後死亡した。

【表2】

表 2

患者番号 投与量 (mg/kg) 閉塞率 (%) 照射線量 応 答

MO 16867	2.0	右主気管支幹 = 100% 気管 = > 50%	480mw/cm - 2.5 cm・円筒 - 250J/cm - 埋込 Surface : 2.5 円筒 125 J/cm	応答なし - 死亡した。 呼吸不全2ヶ月 - R _s 後
HN 16741	2.0	右主気管支幹 = > 90%	600mw/cm - 1 cm円筒 540J/cm - 埋込 × 3	R _s 後4日に部分的応答 R _s から5週間後死亡 - 出血
MM 16738	2.0	左主気管支幹 > 90%	600mw/cm × 15分 - 1 cm 円筒 - 540J/cm - 3個埋込	72時間目無変化 - 肺炎により死亡 POT から3週間後 - 重篤なからみ
DL 16708	2.0	左主気管支幹 > 50%	500mw/cm - 1.2 cm円筒 450J/cm × 2 - 埋込	部分的応答 呼吸停止により死亡 (脳および骨nets)
WH 16827	2.0	左主気管支幹 ~ 90%	400mw/cm円筒 200J/cm - 埋込済S + 間隙 性同時に - はっきりとした 2個の別々の腫瘍	応答なし - R _s 後5週間目に死亡 - 重篤な病氣

【表3】

表 3
閉塞率 (%)

患者番号	投与量 (mg/kg)	閉塞率 (%)	照射線量	応 答
JJ 16758	1.5	右主気管支幹～75% ～75% 左主気管支	第3日=400mw/cm ² 円筒 200J/cm ² (8.5分) 第7日=400mw/cm ² -3分円筒 312J/cm ² (13分)	～25%応答した。 PDTから1ヶ月後に死亡 肺 動脈出血
MG 16724	2.0	右主気管支幹 =100%	350mw/15分-直線状ファイバ -を埋込×2回-315J/cm ² お よび表面PDT-400mw 総量×5 分 120J/cm ² 400mw × 8.5分 (1cm円筒上) 200J/cm ² -埋込×3	応答なし 多少応答-20%-30% 死亡-肺炎
RF 16614	2.0	右主気管支幹 =100%	500mw/cm ² ×20分-3.2円筒 埋込-600J/cm ²	応答なし
	3.0	左主気管支幹まで閉塞 は伸長	300mw/cm ² ×30分-3cm円筒 埋込 540J	応答なし-死亡-出血
LR 16912	2.0	気管	400mw/cm ² -3cm円筒 200J/cm ² (8.5分) × 2	多少応答 化学療法開始

【表4】

33

34

表 4

患者番号	投与量 (mg/kg)	閉塞率 (%)	照射線量	応 答
SM 16646	2.0	右主気管支幹～50% S/P-右上葉切除	500mw/cm ² ×20分×3cm 円筒-600J/cm	P D T 6 日目に内腔中に突出した腫瘍の顕著な退行がみとめられた。元にもととることはなかった。
DS 16122	2.0	左主気管支幹=70%	400mw/cm ² ×8分および 500mw/cm ² ×13分 両方とも 3cm円筒-200J/cm および 400J/cm	部分的応答, 化学療法をうける。
EB 16917	2.0	L. L. L. =>90%	400mw/cm ² ×8.5分 3cm円筒 200J/cm	P D T から 4 H 後部分的な応答
WE 16715	2.0	右主気管支幹 =+50%	500mw/cm ² ×20×3cm 円筒-600J/cm	P D T から 6 ヶ月後部分的応答 出血
RF 16551	2.0	右気管支中間=80%	400mw/1incm×8分× 3cm 円筒-192J/cm	応答なし。P D T から 5 日後死亡。 鼻分泌が広範におこり肺炎により死 亡

前記の薬物を使用する前記治療は、該治療が過度に侵襲的でなければ、正常組織に対する累積損傷をおこさなく反復使用できるものと思われる。この事実もまた表 1, 2, 3 および 4 に示したデータにより裏付けられている。更に、DHE を、従来の薬物と比べて同等以上の結果をもたらす投与量で、使用した患者の最近の試験は肺ガン患者の正常な組織に対して著しく低い毒性を示し

た。

【0113】前記の動物試験は新規な薬物を約 4mg/kg (体重) の投与量で使用したが、ヒトの腫瘍を治療する場合、1mg/kg (体重) 程度の低投与量でも本発明の新規な薬物を使用すれば有効であろう。とにかく、従来の薬物の投与量の約 1/2 程度の投与量でも DHE または本発明の新規な薬物は腫瘍を壊死させるのに

同等な有効性を発揮する。

【0114】また、前記動物試験では新規薬物の注射から1日後に照射を行ない、そして、ヒトの試験では2～3日後に照射を行なったが照射を開始するまで7日間放置しても腫瘍を壊死させることができるであろう。更に、注射から照射開始まで3時間～3日間の放置時間は、望ましからざる組織中の薬物対正常組織中の薬物の最適治療比率を得るために、ヒトの場合には一般的に好ましいものと思われる。しかし、この放置時間は様々なタイプの組織に応じて異なるものと思われる。最適治療比率は経験と蛍光測定によって決定できる。また、正常組織に対する変化率を最小におさえながら望ましからざる組織を破壊する比率は望ましからざる組織と正常組織の両方の薬物レベルにもとづいて選択される。

【0115】更に、薬物を活性化させるために160mW/cm²の強度を30分間使用したが、1W/cm²のような高い強度を20分間または5mW/cm²程度の低い強度を長時間にわたって使用し、腫瘍を壊死させることもできると思われる。5mW/cm²未満の照射強度は、照射時間にかかわらずおそらく何の治療効果ももたらさないであろう。400mW/cm²よりも高い強度は、ある場合には、望ましからざる熱効果をおこすことがある。挿入円筒状ファイバーの場合、50～500mW/cm（照射距離）の範囲内の出力は熱効果なしに使用される。熱効果が望ましければ500mW/cm以上の出力も使用できる。

【0116】DBA：₂Ha/DマウスにSMT-F腫瘍を移植した。移植腫瘍の直径が5～6mmに達した時点で、比較のために、マウスの体重1kgあたり7.5mgの投与量で従来技術の粗Lipson誘導体をマウスに注射した。

【0117】注射から約24時間後、マウスの腫瘍部分

を剃って下毛を除去した。マウスに160mW/cm²の強度でアークランプから赤色光（600～700mW）を30分間照射した。20匹のマウスのうち10匹は処置後7日間腫瘍は全くあらわれなかった。注射された薬物は正常組織に比較して腫瘍細胞中に長期間保持される。

【0118】本明細書に開示されたDHEを使用してこの実験をくりかえした。従来技術のLipson試薬の投与量に比べて約半量の薬物投与量（4mg/kg（体重））を使用しても同等な結果が得られた。

【0119】別の試験において、IRC Swiss（Albino）マウスに粗Lipson誘導体を治療投与量（7.5mg/kg（体重））注射した。注射から約24時間後、マウスの後足に前記の腫瘍応答研究で使用された同一の光照射条件で照射した。後足の損傷は任意尺度（損傷なし：0；完全壊死：5.0）で2.0と評価された。明白な湿性瘡瘍が認められた。足損傷部は約40日後に徐々に正常な状態にもどった。本発明の新規な薬物を4mg/kg（体重）の投与量で使用しこの実験をくりかえした。処置後、極くわずかな紅斑および/または水腫がみとめられた。前記の損傷尺度で1未満の評点であった。この状態は48～72時間後に跡形もなく消失した。この結果から、本発明の薬物を使用する場合、皮膚の感光性は何ら重大な問題ではないと確信するに至った。

【0120】動物による別の試験の要約は表5に示されている。これはマウスについて未精製HPDと精製DHE新規薬物を比較し、マウスにおける薬物レベルを示すものである。

【0121】

【表5】

表 5

^3H -HPDおよび ^3H -DHEの組織レベル ($\mu\text{g/g}$)
(脳組織) (DBA/2-Ha マウス, S.V.T-F 腫瘍)

注射投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	肝 臓	腎 臓	脾 臓
10-HPD 24 h	14.2 \pm 2	9.7 \pm 2.1	7.1 \pm 1.2
5-DHE 24 h	19.1 \pm 3.3	8.3 \pm 2.3	8.1 \pm 2.9
10-HPD 72 h	13.8 \pm 6	7.3 \pm 3	6.1 \pm 1.1
5-DHE 72 h	15 \pm 4	7.6 \pm 2.5	6.6 \pm 1.4
注射投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	肺 臓	筋 臓	脳
10-HPD 24 h	1.9 \pm 0.4	0.76 \pm 0.25	0.33 \pm 0.15
5-DHE 24 h	2.7 \pm 1.4	0.68 \pm 0.26	0.19 \pm 0.1
10-HPD 72 h	2.3 \pm 0.9	1.2 \pm 0.7	0.7 \pm 0.4
5-DHE 72 h	2.3 \pm 0.6	1.9 \pm 0.6	0.9 \pm 0.6
注射投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	皮 膚	脾 臓	
10-HPD 24 h	3.5 \pm 1.2	3.6 \pm 1.1	
5-DHE 24 h	3.4 \pm 1.3	3.5 \pm 1.2	
10-HPD 72 h	2.8 \pm 1.9	2.3 \pm 1.08	
5-DHE 72 h	1.9 \pm 0.6	1.6 \pm 0.5	

(注) (1) 組織あたりの最小動物数は10匹であり、最大は17匹であった。

(2) 腫瘍容量倍増は約3日間

前記の記載および添付図面から明らかなように、本発明は、腫瘍の診断および治療に有用な、しかも関連した従来技術の薬物に比べて低投与量で使用でき、更に、副作用が極めておだやかな新規な薬物を含有する組織に光を照射するのに使用する装置を提供する。

【0122】本明細書中に使用された用語および表現は本発明を記載および説明するために用いられたものであり、本発明を限定するものではない。従って、本明細書に示された、または記載された特徴のうちのいずれか、またはその部分の全ての同等物を排除する意図で該用語および表現を使用するものではない。更に、本発明にもとることなく、好ましい実施態様について様々な変更がなされる。

【図1】メチルエステルを有した薬物の質量スペクトルである。

【図2】薬物の水溶液の可視光スペクトルである

【図3】臭化カリウム中に分散された薬物の赤外線スペクトルである。

【図4】臭化カリウム中に分散された薬物の赤外線スペクトル (図3の続き) である。

【図5】ジメチルスルホキシドを内部標準とした薬物の ^{13}C -核磁気共鳴 (NMR) スペクトルである。

【図6】U Bondpak C-18カラムと共に使用した水会合可変波長検出器 (Water Assoc

iate Variable Wave Length Detector) のチャートであり薬物を表わすピーク生成を含むHPDの様々な成分類を示している。

【図7】図6と同様のチャートである。

【図8】U Bondpak C-18カラムと共に使用した水会合可変波長検出器のチャートであり、薬物DHEの様々な成分を示している。

30 【図9】図8と同様のチャートである。

【図10】重クロロホルム溶剤中でテトラメチルシランを内部標準とした薬物の ^{13}C -NMRスペクトルである。拡大スペクトルは20~30 ppmおよび55~75 ppmの範囲内で示されている。

【図11】図10と同様のスペクトルである。

【図12】本発明を実施するのに有用な装置のブロック図である。

【図13】本発明を実施するのに有用な別の装置のブ

【図14】図13に示す装置の一部を拡大して示して簡略化した長手方向断面図である。

【図15】図14に示された図13の装置の一部の拡大図である。

【図16】図13の一部の別の実施態様を示す部分的に切欠きして簡略化した斜視図である。

【図17】図13の装置の一部の別の実施態様を示す部分的に切欠きされた斜視図である。

【図18】図16の実施態様の長手方向断面図である。

【図19】図13の装置の一部の更に別の実施態様を示す正面図である。

39

【図20】図18の実施態様の部分的に切欠きされた斜視図である。

【図21】図18の実施態様の一部の断面図である。

【図22】図12の一部の別の実施態様を示す部分的に切欠きして簡略化した斜視図である。

【図23】図12の実施態様の別の部分の略図である。

【図24】図13の実施態様の更に別の部分の略図である。

【符号の説明】

10 (10A) — 光源
12 (12A) — 照射モニターおよび制御装置
14 (14A) — 光伝送ユニット
20 (20A) — 光インターフェース装置
22 (22A) — モニター装置
23 — 出力レベル制御装置
24A — 光学インターフェース
25, 29 — 脱出し装置
26A — フィルター
27 — 積分器
28 (28A) — センサー
30 — ビームスプリッター
30A — ミラー
32 (32A) — レンズ
33 — シャッター

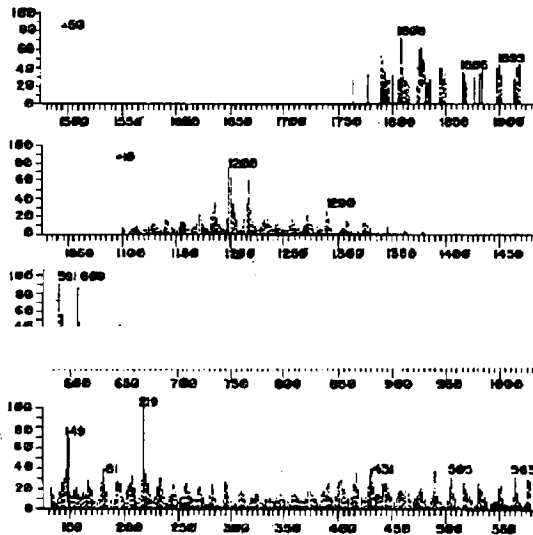
10

20 管

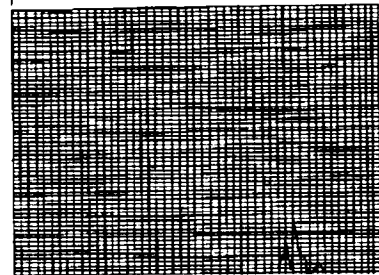
40

— レンズ
— 電気導体
— 漏出検出器
— 光導波管
— 伝達ヘッド
— 不透明ケーシング
— ソケット
— イメージコントロール部
— 窓
— 光伝送ファイバー
— 反射性拡散材料
— 拡散バルブ
— 円筒ソケット
— 中空円筒ステム
— 反射器
— 開口部
— 反射部
— チョッパー
— ファイバーオプティック導波
— 外鞘
— 光導波管
— スペーシングウエッジ

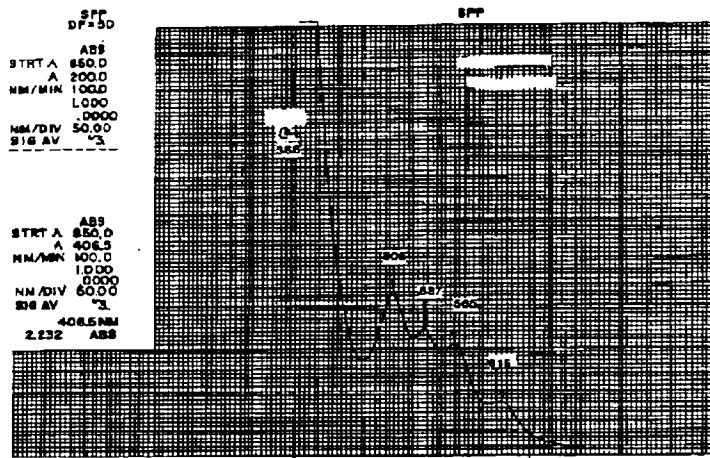
【図1】



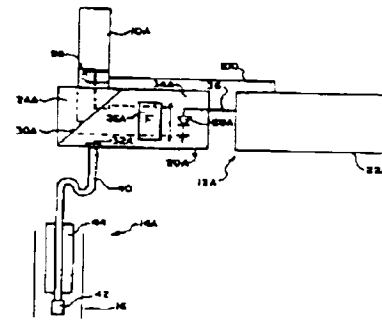
【図7】



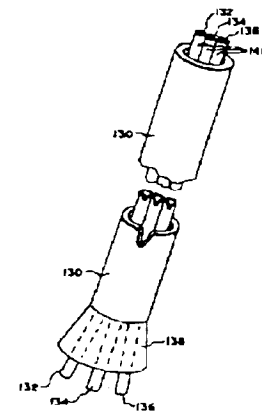
【図2】



【図13】



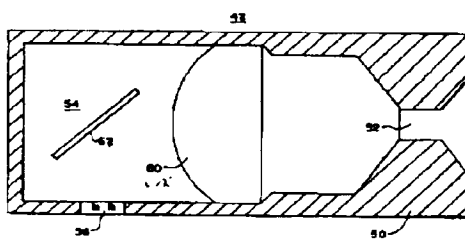
【図16】



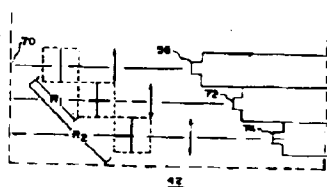
【図17】



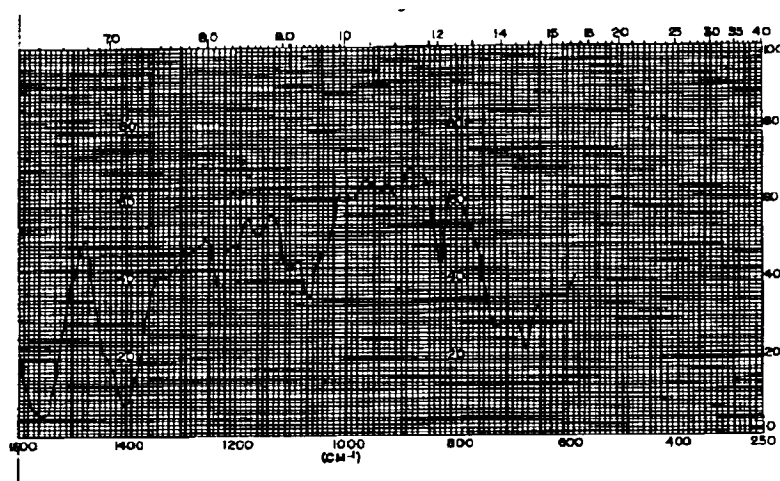
【図14】



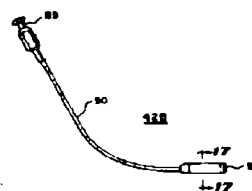
【図15】



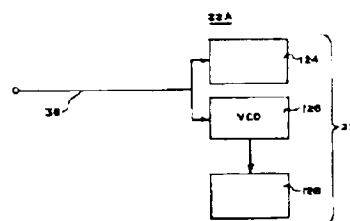
【図4】



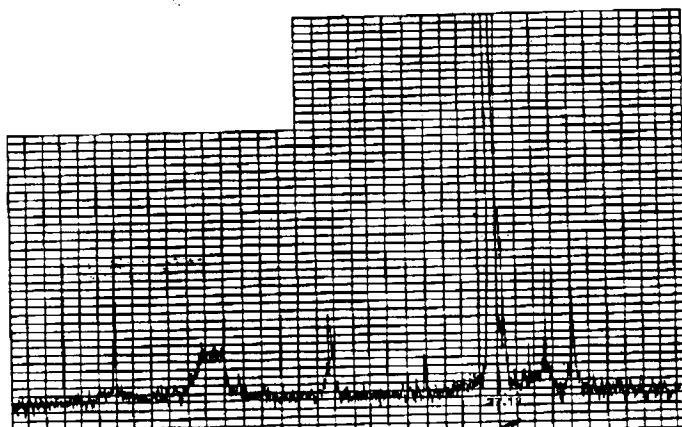
【図19】



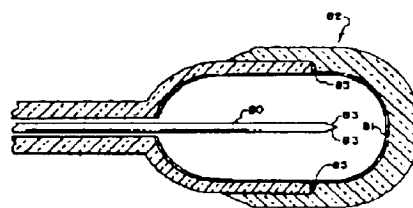
【図24】



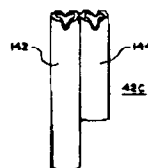
【図5】



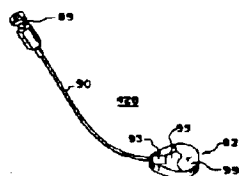
【図18】



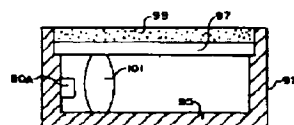
【図22】



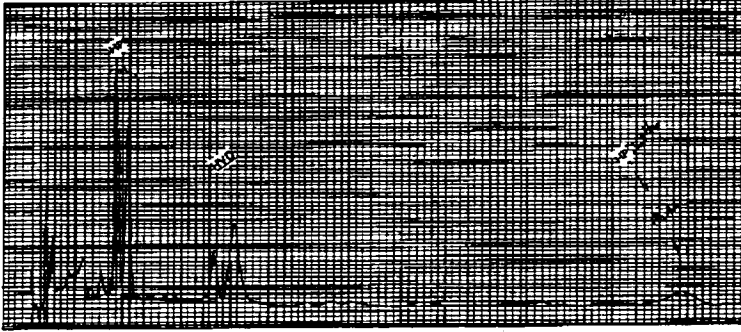
【図20】



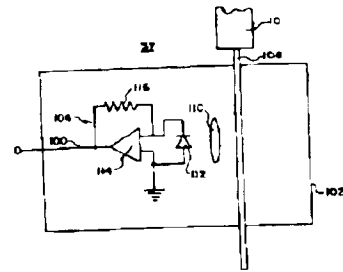
【図21】



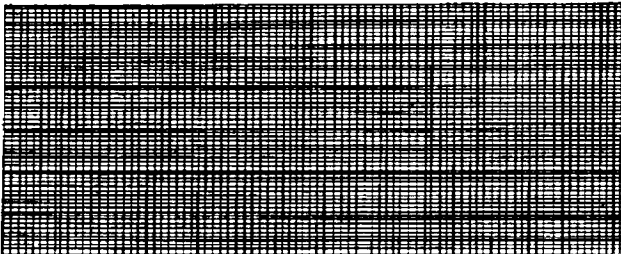
【図6】



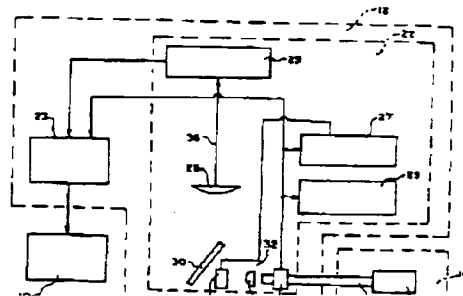
【図23】



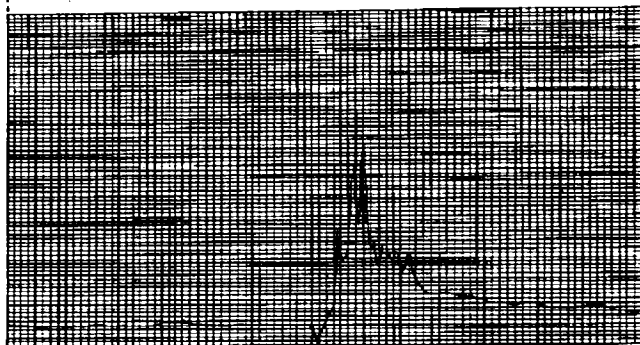
【図8】



【図12】



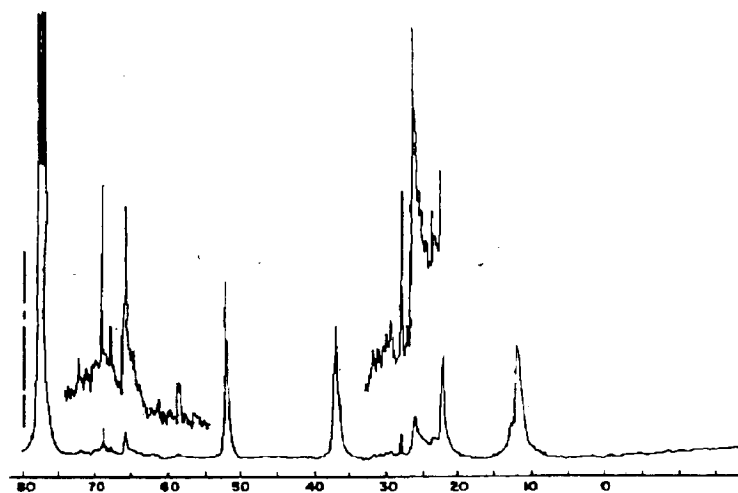
【図9】



【図10】



【図11】



フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 49/02		Z 7252-4C		
C 0 7 D 487/22		7019-4C		
(72)発明者	トーマス・ジェイ・ドーアティ	(72)発明者	ウィリアム・アール・ポッター	
	アメリカ合衆国ニューヨーク州14072, グ		アメリカ合衆国ニューヨーク州14072, グ	
	ランド・アイランド, ウェスト・オークフ		ランド・アイランド, ウェスト・リバー	
	ィールド 2306		ロード 2413	